

者の睡眠障害の改善効果が顕著なことが挙げられる。神経障害性疼痛に対して投与される三環系抗うつ薬や麻薬性鎮痛薬および不眠に対して用いられるベンゾジアゼピン系薬剤と異なり、プレガバリンはREM睡眠相とnon-REM睡眠相からなる睡眠相の構築に悪影響を与えず徐波睡眠を誘導する¹⁰⁰。このことは、プレガバリンの内服によって生理的に深い睡眠をとれているといえ、痛みに伴う睡眠障害に対する高い有効性が考えられる。第二に、プレガバリンは海外では全般性不安障害の適応をもち抗不安効果が強い¹¹¹。また、痛みの破局的思考に対する有用性も示唆されている。これらの痛みの悪循環の各要因への総合的な効果が、プレガバリンの神経障害性疼痛に対する高い鎮痛効果およびADL/QOLの向上作用として我々が臨床実感でき、鎮痛効果だけでなくQOLの改善効果も評価対象とした場合にはプレガバリンは単独の第一選択薬として推奨されている¹¹²。骨・関節疾患の多くは、炎症性疼痛を含む侵害受容性疼痛と考えられてきたが、慢性腰痛症や変形性膝関節症であっても神経障害性疼痛の様相を帯びてくるのが、痛みの性質（例：灼けるような、ピリピリするなど）から神経障害性疼痛をスクリーニングする質問票の開発によって明らかになってきている^{133,141}。また、脊椎関連疼痛の80%以上が神経障害性疼痛の要素を含むこともわが国で行われた大規模調査から明らかにされている¹⁵¹。したがって、一般には神経障害性疼痛疾患ではないとされる骨・関節疾患に対しても

プレガバリンの鎮痛効果と痛みの悪循環の遮断作用が期待できる。

抗うつ薬

1. 三環系抗うつ薬

三環系抗うつ薬〔TCA (tricyclic antidepressant)〕は、糖尿病性ニューロパチーによる痛み/しびれ、帯状疱疹後神経痛、外傷性神経損傷、脳卒中のようなさまざまな疾患による末梢性/中枢性神経障害性疼痛に対しプレガバリンと第一選択薬に挙げられている。TCAによる鎮痛効果は抗うつ作用を期待する際の用量の1/3~1/2で発現するため、抗うつ作用とは無関係に鎮痛特性を有するとされ、その鎮痛機序は下行性疼痛抑制系の賦活とされている。セロトニンおよびノルアドレナリンの再取り込み阻害のバランスがとれた第三級アミンTCA（アミトリプチリン塩酸塩、イミプラミン塩酸塩）とノルアドレナリン再取り込みを比較的選択的に阻害する第二級アミンTCA（ノルトリプチリン塩酸塩）との間で鎮痛効果に差はなく、一般に鎮痛薬としてTCAが用いられる場合にはアミトリプチリンが選択されるが、第二級アミンTCA（ノルトリプチリン）のほうが忍容性に優れる。高齢患者の場合は特にTCAの使用は低用量から開始し、眠気、ふらつき、便秘などの副作用に注意して慎重に使用するべきである。また、65歳以上の高齢者に対して100mg以上使用する場合には心毒性（心突然死）の危険性があることも念頭に置かなければならない¹⁶¹。

2. デュロキセチン

デュロキセチンは抗うつ薬セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (SNRI) の一つであり、TCAに比して安全に使用しやすく、心疾患のある患者ではよりよい選択肢である。SNRIの鎮痛機序は下行性疼痛抑制系の賦活作用に起因すると考えられており、デュロキセチンは糖尿病性ニューロパチーによる痛み/しびれを対象とする臨床試験においてプラセボに比して鎮痛効果が確認されているが、他の神経障害性疼痛疾患については検討されていないことから、神経障害性疼痛薬物療法治療指針では第二選択薬として挙げられている。

デュロキセチンの骨・関節疾患に対する鎮痛効果の特筆すべき点は、神経障害性疼痛疾患への効果だけでなく、乳がんや前立腺がんに対するホルモン療法（アロマターゼ阻害薬）によって生じる関節痛に有効であることが報告されている¹⁷¹。アロマターゼ阻害薬誘発性関節痛のために、5~10%のがん患者がホルモン療法を中止せざるを得ない現状¹⁸¹があり、デュロキセチンによって痛みがコントロールされればホルモン療法を完遂することにつながり、生命予後の改善効果も期待される。アロマターゼ阻害薬誘発性関節痛の発症機序は明らかにされていないため、デュロキセチンが有効であるという事実がその発症機序解明の手がかりとなるかもしれない。

4. 抗けいれん薬, 抗うつ薬

表 EQ-5Dによる神経障害性疼痛患者のQOL評価

| | 疼痛強度の 平均値 (NRS) | 神経障害性疼痛患者の EQ-5D (平均値) | 重症例 (NRS 7以上) の EQ-5D |
|-------------------------|--------------------|---------------------------|--------------------------|
| 神経障害性疼痛疾患 | 4.8/10 | 0.44 | 0.16 |
| 糖尿病性ニューロパチー | 5.0/10 | 0.41~0.50 | 0.2 |
| 帯状疱疹後神経痛 | 4.2~4.6/10 | 0.60~0.61 | 0.25~0.27 |
| 脊椎圧迫骨折 (初回) 6ヵ月時点 | - | 0.63 | - |
| 脊椎圧迫骨折 (2回目以降) 6ヵ月時点 | - | 0.45 | - |
| *健常者 | | 1.0 | |
| *死亡 | | 0.0 | |

ヨーロッパを中心に使用されているQOLの評価尺度EQ-5Dを用いた神経障害性疼痛のQOL評価。EQ-5Dは、0を死亡した状態、1を健康な状態とし0~1の間の数字でQOLを評価する尺度で、EQ-5D=0.4~0.5はがん終末期患者が日常生活を床上で過ごしているQOLと同程度であり、また、EQ-5D=0.2は急性心筋梗塞患者が集中治療室で絶対安静状態で過ごしているQOLと同程度である。

(文献19)20)から改変引用)

おわりに

骨・関節疾患や神経障害性疼痛ではQOLが著しく低下する。ヨーロッパを中心に用いられているQOLの評価尺度であるEQ-5Dは、EQ-5D=1を健康な状態、EQ-5D=0を死亡した状態と規定し、骨・関節疾患や神経障害性疼痛疾患の平均的な評価はEQ-5D=0.4~0.6とされている(表)¹⁹⁾²⁰⁾。EQ-5D=0.5はがん終末期患者ががん性疼痛の有無にかかわらず日中を床上で過ごしているQOLと同程度である。また、重症の運動器疼痛患者のEQ-5Dは0.2前後であり、この値は急性心筋梗塞患者が集中治療室で絶対安静状態で過ごしているQOLと同程度である。したがって、運動器疼痛の治療は患者のQOL改善のためには必須であり、抗けいれん薬や抗うつ薬を用いた薬物療

法も治療選択肢として十分に考慮されなければならない。

謝 辞

本稿は厚生労働省科学研究費補助金(「H24がん臨床一般-012」, 「H23痛み-指定-006」)の一部助成を受けて執筆した。

文 献

- 1) Leeuw M, Goossens MEJB, Linton SJ, et al : The fear-avoidance model of musculoskeletal pain : Current state of scientific evidence. J Behav Med **30** : 77-94, 2007
- 2) Jensen TS, Baron R, Haanpaa M, et al : A new definition of neuropathic pain. Pain **152** : 2204-2205, 2011
- 3) 日本ペインクリニック学会神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン作成ワーキンググループ 編. 神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン. 東京, 真興

交易医書出版部, 1-102, 2011

- 4) Dworking RH, O' Connor AB, Backonja M, et al : Pharmacologic management of neuropathic pain : Evidence-based recommendations. Pain **132** : 237-251, 2007
- 5) Attal N, Cruccu G, Baron R, et al : EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain : 2010 revision. Eur J Neurol **17** : 1113-e1188, 2010
- 6) Bauer CS, Nieto-Rostro M, Rahman W, et al : The increased trafficking of the calcium channel subunit $\alpha 2 \delta -1$ to presynaptic terminals in neuropathic pain is inhibited by the $\alpha 2 \delta$ ligand pregabalin. J Neurosci **29** : 4076-4088, 2009
- 7) Tanabe M, Takasu K, Takeuchi Y, et al : Pain Relief by gabapentin and pregabalin via supraspinal mechanisms after peripheral nerve injury. J Neurosci Res **86** : 3258-3264, 2008
- 8) Park S, Lee J : Proteomic analysis

- to identify early molecular targets of pregabalin in C6 glial cells. *Cell Biol Intern* **34** : 27-33, 2009
- 9) Drugs@FDA : <http://www.access-data.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index>.
- 10) Hindmarch I, Dawson J, Stanley N : A double-blind study in healthy volunteers to assess the effects on sleep of pregabalin compared with alprazolam and placebo. *Sleep* **28** : 187-193, 2005
- 11) Baldwin DS, Ajel K : Role of pregabalin in the treatment of generalized anxiety disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat* **3** : 185-191, 2007
- 12) Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, et al : Algorithm for neuropathic pain treatment : An evidence based proposal. *Pain* **118** : 289-305, 2005
- 13) Freynhagen R, Baron R, Gockel U, et al : PainDETECT : a screening questionnaire to identify neuropathic pain components in patients with back pain. *Curr Med Res Opin* **22** : 1911-1920, 2006
- 14) Hochman JR, Gagliese L, Davis AM, et al : Neuropathic pain symptoms in a community knee OA cohort. *Osteoarthritis & Cartilage* **19** : 647-654, 2011
- 15) 山下敏彦, 高橋和久, 米延策雄, 他 : 脊椎関連慢性疼痛患者における神経障害性疼痛有病率に関する調査. *J Spine Res* **3** : 66-674, 2012
- 16) Ray WA, Meredith S, Thapa PB, et al : Cyclic antidepressants and the risk of sudden cardiac death. *Clin Pharmacol Ther* **75** : 234-241, 2004
- 17) Henry NL, Banerjee M, Wicha M, et al : Pilot study of duloxetine for treatment of aromatase inhibitor-associated musculoskeletal symptoms. *Cancer* **117** : 5469-5475, 2011
- 18) Paice JA : Chronic treatment-related pain in cancer survivors. *Pain* **152** : s84-89, 2011
- 19) O' Connor AB : Neuropathic pain ? Quality-of-life impact, costs and cost effectiveness therapy. *Pharmacoeconomics* **27** : 95-112, 2009
- 20) Suzuki N, Ogikubo O, Hansson T : Previous vertebral compression fractures add to the deterioration of the disability and quality of life after an acute compression fracture. *Eur J Spine* **19** : 567-574, 2010

住谷 昌彦 (Masahiko Sumitani)

2000年 筑波大学医学専門学群卒業

2007年 医学博士(大阪大学)

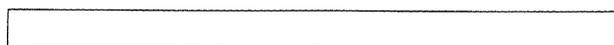
2008年 東京大学医学部附属病院麻酔科・痛みセンター

2012年 同病院 医療機器管理部 部長(講師)

疼痛診療におけるEBMの実践を目指す。



THE BONE 別刷



(株) メディカルレビュー社

〒541-0046 大阪市中央区平野町3-2-8 淀屋橋MIビル TEL 06-6223-1469
〒113-0034 東京都文京区湯島3-19-11 湯島ファーストビル TEL 03-3835-3049

2. 運動器慢性疼痛の実態

Epidemiologic study of musculo-skeletal chronic pain in Japan

中村 雅也・西脇 祐司・牛田 享宏・戸山 芳昭

Masaya Nakamura (准教授) / 慶應義塾大学医学部整形外科学教室, Yuji Nishiwaki (教授) / 東邦大学医学部社会医学講座衛生学分野
Takabiro Ushida (教授) / 愛知医科大学学際的痛みセンター, Yoshiaki Toyama (教授) / 慶應義塾大学医学部整形外科学教室

key words

Epidemiology (疫学)
chronic pain (慢性疼痛)
musculo-skeletal system
(筋骨格系)

わが国における運動器の慢性疼痛の実態と問題点を明らかにするために疫学調査を施行した。その結果、運動器の慢性疼痛は腰、肩、膝に高頻度にみられ、1年以上の長期の治療にもかかわらず、その改善は必ずしも得られず、治療に対する満足度は低かった。さらに有症者自身の身体および精神的健康、さらには社会生活に悪影響を与え、日常生活において介助を要する機会が増加するために家族など周囲に与える影響も少なくなかった。運動器の慢性疼痛に対する治療法と治療体系の早急な見直しが必要である。

はじめに

これまでに行われた厚生労働省の国民生活基礎調査により、頻度の高い自覚症状として腰痛、肩こり、関節痛、頭痛といった痛みの症状が上位を占めていることが明らかになった¹⁾。しかし、慢性的な疼痛の問題は、致命的でない、各科にまたがる領域である、実態がよくわからない等々の理由により、これまで個別の行政施策があまり行われなかった領域であった。一方、1990年代後半に行われた全米調査によると、程度の高い慢性疼痛に悩む患者が成人人口の約9%を上回ることで、無効な治療やドクターショッピングなどにより医療資源が浪費されていること、疼痛のための就労困難などによる

社会的損失が年間650億ドルに上ることなどが明らかになり、この慢性疼痛が医学、公衆衛生学的問題としてクローズアップされ、2000年には“痛み10年”宣言が採択されるに至った²⁾。

しかし、わが国においては慢性疼痛の対策を立案するにあたり、その基礎的情報すら不足しているのが現状である。一方、欧米各国では全国レベルの疫学調査がすでに実施され、使用した質問票の相違や慢性疼痛の基準の違いなどによりばらつきはあるものの、慢性疼痛の有症率は23~35%と報告されている³⁾⁵⁾。また近年では、アジアでも香港やシンガポールで調査が実施され、有症率は9~11%と欧米と比較してかなり低い結果であった⁶⁾⁷⁾。これに対し、日本では服部らが行った疫学

調査の結果、慢性疼痛の有症率は13.4%であった⁸⁾。しかし、この調査における慢性疼痛には頭痛、生理痛、顔面神経痛、帯状疱疹後神経痛なども含まれており、運動器の慢性疼痛に関する詳細な検討はされていない。そこで運動器の慢性疼痛に焦点をあて、その対策立案に不可欠な情報を、臨床医学、公衆衛生、行政施策の観点から浮き彫りにするために、極力バイアスの除去に配慮したデザインにより、全国無作為抽出サンプルに対する疫学調査を実施した⁹⁾。サンプリングは住所台帳に基づく無作為抽出を基盤とし、性、年齢分布が国勢調査の結果に基づき日本全体の分布に近くなるように配慮した。1万超のサンプルを得るために回答率を55%と推定して、19,198名

2. 運動器慢性疼痛の実態

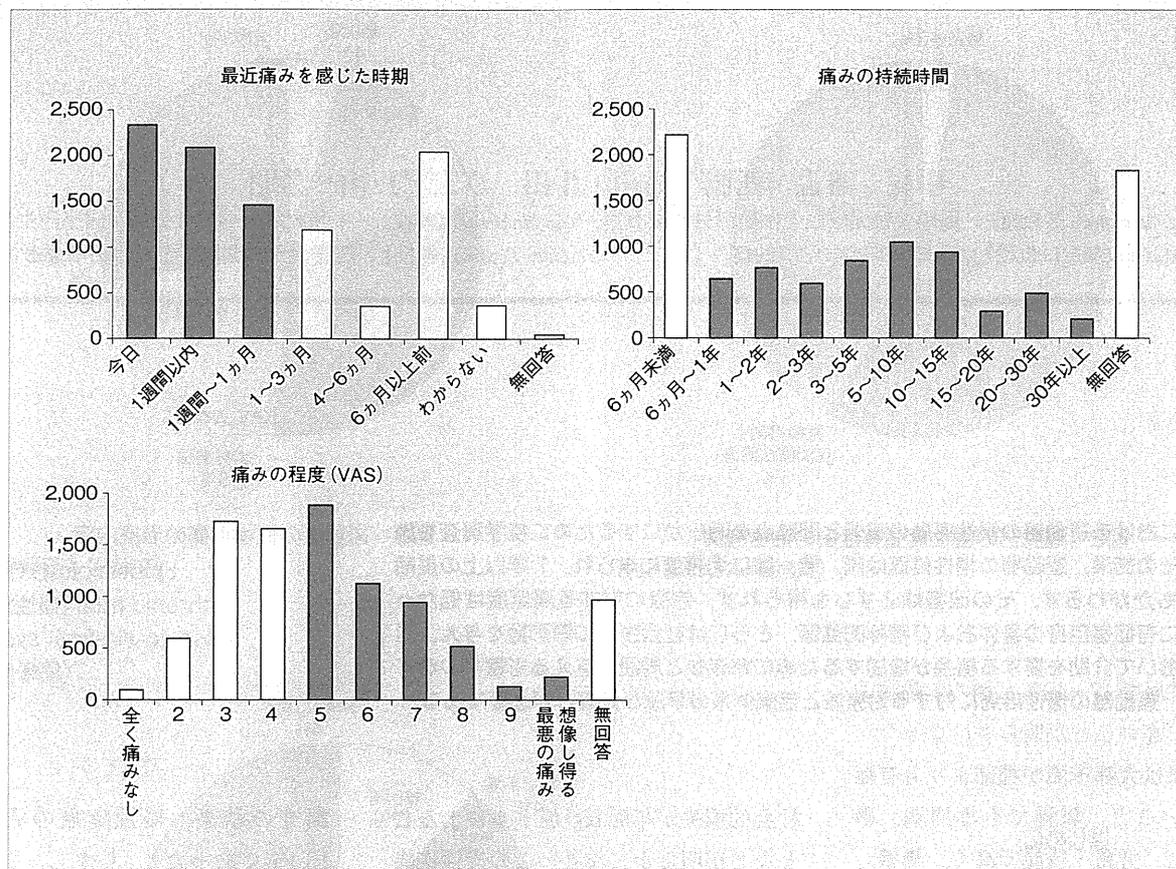


図1 運動器の疼痛の出現時期, 持続期間, 程度 (visual analog scale : VAS)
色部分は慢性疼痛の基準を満たした有症者

(文献9)より改変引用)

の対象者に調査票を郵送し, 有効回答数は11,507名(女性6,365名, 男性5,142名)で, 回収率は59.9%であった。質問票の内容は, 基礎情報(性別, 年齢, 在住地, 職業など), 運動器の慢性疼痛の実態に関する設問(疼痛の程度・部位・期間, 治療の有無, 治療を受けた機関, 治療内容, 治療期間, 費用, 治療効果, 満足度), 日常生活・QOLに関する設問(Katz ADL scale, Lawton instrumental ADL scale, SF-36), 社会的損失に関する質

問(休業, 転職, 退職, その他)である。

運動器の慢性疼痛の実態と背景因子

まず, 「これまでに, 頸の痛み・肩こり・腰痛・手足の痛みなど, 骨や筋肉, 関節・神経に起因すると思われる痛みを経験したことがありますか」という質問に対して, 「ある」と回答したものは86%(9,891名)であった。これらのなかで慢性疼痛を, ①現在から

1ヵ月以内に症状が存在し, ②持続期間が6ヵ月以上で, ③VAS (visual analog scale) が5以上と定義すると, 有症率は15.4%(1,770名)であった(図1)。慢性疼痛有症者の背景因子として, 性別は女性の有症率が高く(男性13.6% vs 女性16.8%), この結果は服部らの報告と同様であった。年代別の有症率は服部らの報告では, 50歳以上の中高年齢層で有症率は高く, 30～40歳代, 30歳未満と順に低下していた。しかし今回の検討では, 30～50歳代のいわゆる

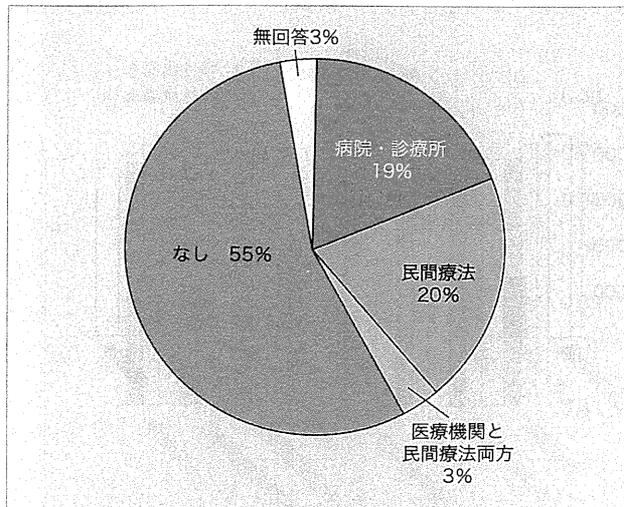


図2 運動器の慢性疼痛有症者の治療機関
(文献9)より改変引用)

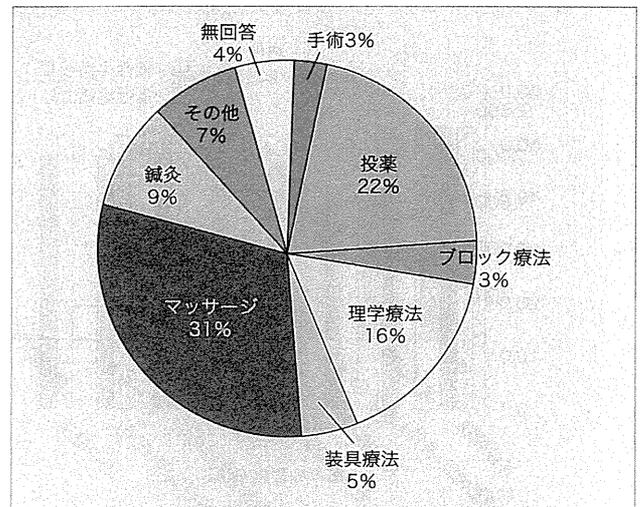


図3 運動器の慢性疼痛の治療内容
(文献9)より改変引用)

就業年齢層で17~19%と他の年齢層より有意に高いことが明らかになった。この結果は大都市圏が郡部よりも有症率が高いこと、職種でも専門職、事務・技術、労務・技能で高く、無職、農林水産業で低かった結果と一致していた。これらの相違の要因としては、前述したサンプリングの違いによる可能性が高いと考えている。

慢性疼痛の治療の実態からみた 問題点

慢性疼痛有症者の42%が調査時に何らかの治療を受けていたが、55%が治療を受けていなかったことにも注意を要する。治療機関の内訳は、病院・診療所などの医療機関が19%、民間療法が20%、その両方が3%であり、医療機関と民間療法でほぼ同程度に治療を受けていた(図2)。これを反映して、

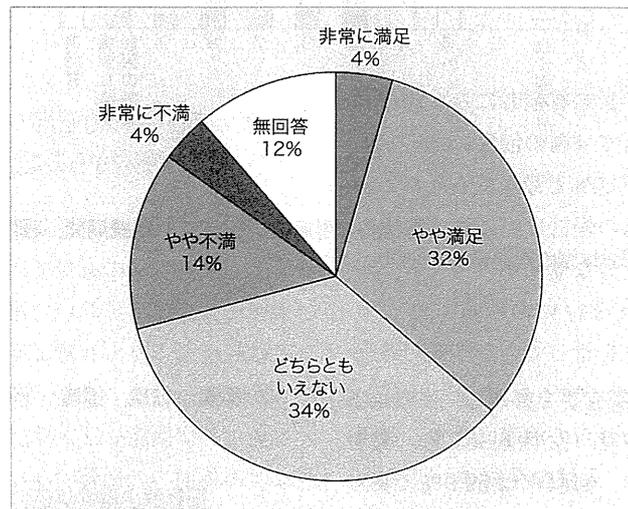


図4 運動器の慢性疼痛の治療に対する満足度
(文献9)より改変引用)

治療内容もマッサージと鍼灸で全体の約4割を占め、次いで投薬が22%、理学療法が16%、装具療法が5%であった(図3)。治療の頻度は2週間に1回以下が最多で35%、次いで週1回が

25%、週数回と2週間に1回が15%であり、その治療期間は1年以上が全体の7割を占め、治療が長期化している実態が明らかになった。また、治療に対する満足度が低く(図4)、治療機関

2. 運動器慢性疼痛の実態

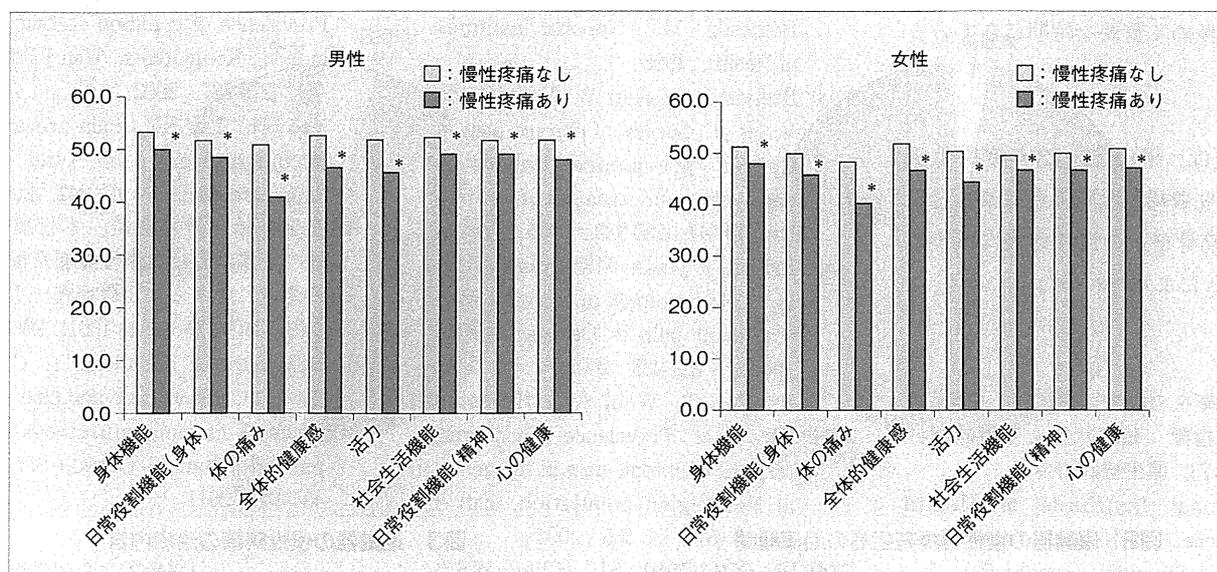


図5 運動器の慢性疼痛の有無によるSF-36の比較

* : 統計学的有意差あり

(文献9)より改変引用)

の変更も約半数の有症者にみられた。その理由として「前の治療に満足できなかった」が40%と最多であったことから、運動器の慢性疼痛に対する現行の治療では十分な効果が得られず、治療機関を変える、いわゆるドクターショッピングを行っている実態が浮き彫りになった。

さらに、これらの治療に要する費用(自己負担額、入院や手術の一時金は除く)は、月額3,000円代と5,000円代がいずれも11%と最多で、特筆すべきは月額10,000～15,000円が約8%存在したことである。治療期間が長期化している状況を勘案すると、運動器の慢性疼痛に対する治療費が高額にのぼり、医療経済に大きな影響を与えていることが明らかになった。

運動器の慢性疼痛が日常・社会生活に及ぼす影響からみた問題点

SF-36による身体および精神面の健康度を慢性疼痛の有無で比較すると、すべてのスコアにおいて慢性疼痛有症者は無症者よりも有意に低いことが明らかになった。つまり、運動器の慢性疼痛は身体機能や日常役割機能(身体)など肉体系への影響のみならず、心の健康、日常役割機能(精神)にも大きな影響を与えていた(図5)。次に、運動器の慢性疼痛が社会生活に及ぼす影響を検討するために、失職・退学、休職・休学、転職、仕事の内容変更のいずれかがあった者を社会生活への影響ありとして、慢性疼痛の有無で比較した。その結果、女性では14.6% vs 7.2%、男性では17.6% vs 7.4%と慢性

疼痛有症者で有意に多く、運動器の慢性疼痛が社会生活にも大きな影響を与えていることがわかった。さらに、運動器の慢性疼痛が基本的な日常生活動作に及ぼす影響を調べると、女性では排泄、男性では入浴、身支度、トイレ、排泄、食事において要介護となる比率が慢性疼痛有症者で有意に高いことがわかった。以上の結果より、運動器の慢性疼痛は有症者の社会生活活動に大きな影響を与えるのみならず、日常生活における要介護度が増加することにより、その周囲の人々の社会生活にも大きな影響を与えている実態が明らかになった。

今回の調査結果を踏まえて、運動器の慢性疼痛に対して今後どのように対処していくのか、さらに行政としてどのような施策を行っていくべきかを考

える上で極めて重要な時期にきているといえる。

本研究は、平成22～23年度厚生労働科学研究費補助金障害者対策総合研究事業（筋骨格系の慢性疼痛に係わる調査研究）により行われた。

文献

- 1) 国民衛生の動向2010/2011 衛生の主要指標 健康状態と受療状況. pp72-73, 厚生統計協会
- 2) National Institutes of Health [Internet]. NIH guide : new directions in pain research : I.

- Bethesda, MD : National Institutes of Health, 1998
- 3) Breivik H, Collett B, Ventafridda V, et al : Survey of chronic pain in Europe : prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain* **10** (4) : 287-333, 2006
 - 4) Eriksen J, Jensen MK, Sj?gren P, et al : Epidemiology of chronic non-malignant pain in Denmark. *Pain* **106** (3) : 221-228, 2003
 - 5) Rust?en T, Wahl AK, Hanestad BR, et al : Prevalence and characteristics of chronic pain in the general Norwegian population. *Eur J Pain* **8** (6) : 555-565, 2004
 - 6) Ng KF, Tsui SL, Chan WS :

Prevalence of common chronic pain in Hong Kong adults. *Clin J Pain* **18** (5) : 275-281, 2002

- 7) Yeo SN, Tay KH : Pain prevalence in Singapore. *Ann Acad Med Singapore* **38** (11) : 937-942, 2009
- 8) 服部政治, 竹島直純, 木村信康, 他 : 日本における慢性疼痛を保有する患者に関する大規模調査. *ペインクリニック* **25** : 1541-1551, 2004
- 9) Nakamura M, Nishiwaki Y, Ushida T, et al : Prevalence and characteristics of chronic musculoskeletal pain in Japan. *J Orthop Sci* **16** : 434-432, 2011

中村 雅也 (Masaya Nakamura)

昭和62年 慶應義塾大学医学部卒業。
 平成10年 米国Georgetown大学へ脊髄損傷に対する神経幹細胞移植の研究のため留学。
 平成16年 慶應義塾大学整形外科専任講師。
 平成19年 京都大学再生医科学研究所非常勤講師。
 平成24年より慶應義塾大学整形外科准教授。



FORUM

学会報告

第 27 回
日本整形外科学会
基礎学術集会

整形外科領域における
ニューロイメージングの進歩

演者 慶應義塾大学医学部整形外科学教室准教授

中村雅也



座長
奈良県立医科大学
整形外科学教室教授

田中康仁

近年、再生を評価するという観点から、神経系を画像化する研究が大きく進歩している。脊髄のニューロイメージングに関する第一人者である中村雅也先生は、1987年に慶應義塾大学を卒業後、整形外科教室に入局。関連病院に勤務後、米国のジョージタウン大学で脊髄損傷に対する神経幹細胞移植の研究に取り組みました。帰国後、2004年からは慶應義塾大学で講師を務め、日本整形外科学会の移植再生医療委員会委員など、要職を歴任されている。今日は最先端の脊髄のイメージングについて、最新の知見を紹介いただく。

脊髄・末梢神経の 拡散テンソル投射路撮影(DTT)

1. 脊髄損傷後の機能回復に重要な投射路の可視化を検討

今日は、「整形外科領域におけるニューロイメージングの進歩」をテーマに

- ① 脊髄・末梢神経の拡散テンソル投射路撮影(DTT)
- ② q-space imaging によるミエリンの可視化
- ③ マウス神経障害性モデルに対する機能的MRI (fMRI)の有用性

について紹介する。

まず、DTTの研究は、脊髄内の投射路を何とか可視化したいという思いが出発点になっている。その目的の1つは、われわれが臨床で最も多く経験する慢性圧迫性脊髄障害におけるDTTの有用性を明らかにすることである。そのために、基礎研究として脊柱靱帯骨化モデル動物であるtip-toe walking Yoshimura (twy)マウスのDTTと運動機能・組織学的所見との比較検討を、臨床研究として頸髄症患者の術前後のDTTと神経症状、改善率との比較検討を行った。

従来のMR画像では、髄内の信号値変化のパターンや形状、大きさなどから出血や炎症、浮腫などの病態を判定してきた。しかしMRIには、脊髄損傷後の機能回復に重要といわれている投射路の情報が全く得られないという問題があった。損傷脊髄の状態を詳細に把握するために、この投射路を客観的に評価できないかと考え、われわれはDTTに注目した。DTTは生体内の制限構造に起因する水分子の異方性に着目した新たなMRI撮像法である。

通常、水分子はブラウン運動によりあらゆる方向に均等に分布するが、生体内ではその限られた構造のなかで動くことになる。たとえば神経線維であれば、水分子は神経の走行方向に沿って拡散するが、横方向の拡散は制限される。この「拡散の異方性」を利用して、



演者

慶應義塾大学医学部
整形外科学教室准教授
中村雅也

そのボクセル(voxel)ごとの水分子の拡散の異方性を追跡し、それを可視化したのがDTTである。

2. サル脊髄半切モデルで“何が描出されているのか”を検証

小型サルのコモンマーモセットの頸髄をDTTで見ると、上下方向のファイバーが描ける。髄鞘染色で示された白質に一致して、異方性の強い部分が描出される。“DTTでは何がみえているのか”を検討するために、動物モデルで組織学的、機能的評価を行い、描出されているものの意義づけを検討した。

サルを用いる利点は、マウスやラットのげっ歯類では、皮質脊髄路は後索の深層を通るが、ヒトと同じ霊長類であるサルの場合、ヒトと同様に皮質脊髄路は側索を通るといふ解剖学的特徴にある。

まずは、第5頸髄レベルを半切した脊髄半切モデルを作成した。T2強調画像では、損傷部は周囲組織との信号の違いとしか描出されなかったが、DTTでは頭側部に関心領域(region of interest: ROI)を設定して尾側へ描出していくと、切断されているほうはファイバーが途絶している画像が描出された。組織染色で検証すると、切断されたほうは染色されず、DTTの画像と一致した(図1)¹⁾。

DTTの利点は、観察したい投射路にROIを置くことによって、そこを選択的に描き出すことができることにある。そこで、上行性投射路の場合についても検

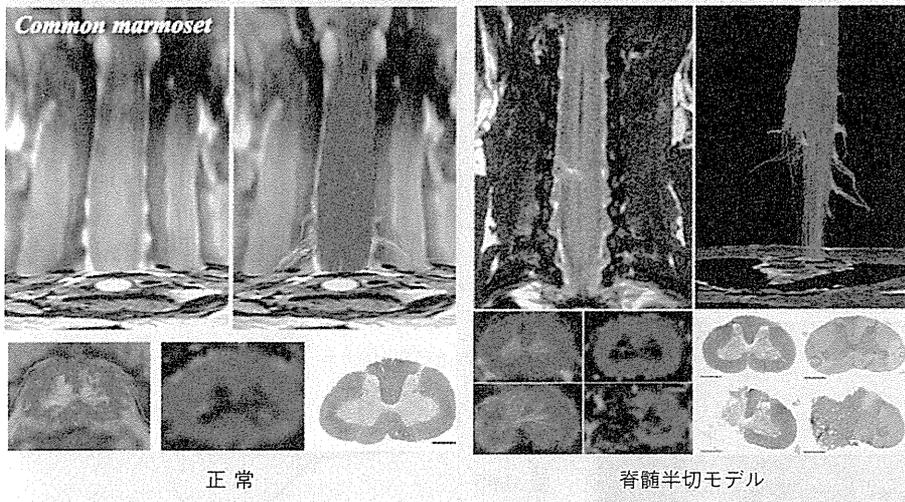


図1 拡散テンソル投射路撮影(DTT)
(文献1より引用)

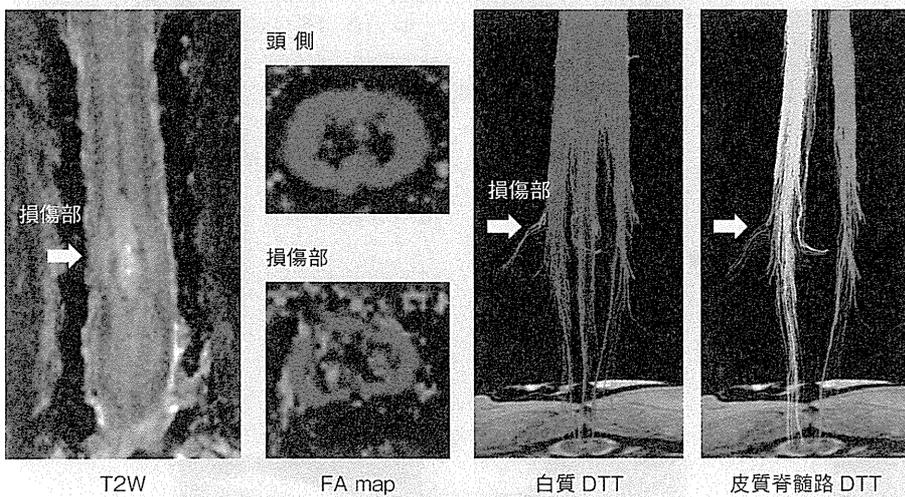


図2 圧挫損傷頸髄内の拡散テンソル投射路撮影(DTT)
(文献2より引用)

証したところ、たとえば後索路に関しても尾側部にROIを設定し、頭側へ描出していくと、同様に損傷部で途絶している画像が描出され、正常なものに比べてファイバー数が減ることがわかり、DTTの有用性が確認できた。

3. サル圧挫損傷モデルで組織学的・機能的に評価 損傷軸索や再生軸索の評価ツールに

次に、圧挫損傷を加えたときに実際に脊髓がどのように見えるのかを検証するために、コモンマーモセットを用いてC5レベルの頸髄圧挫損傷モデルを作製した。DTTを撮像すると、ファイバーがちょうど損傷

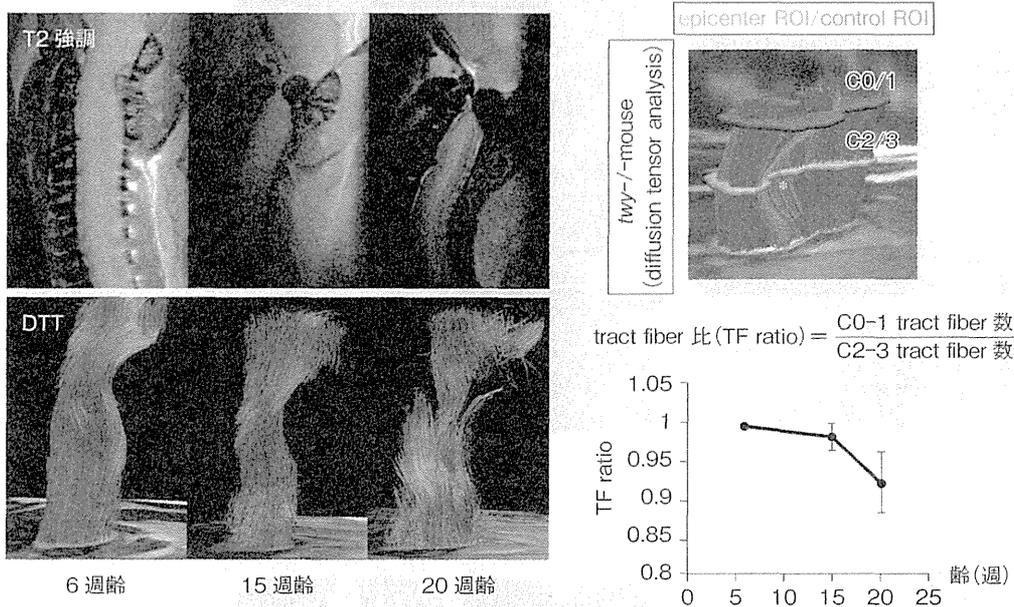


図 3 DTT による tract fiber の経時的変化

(文献 3 より引用)

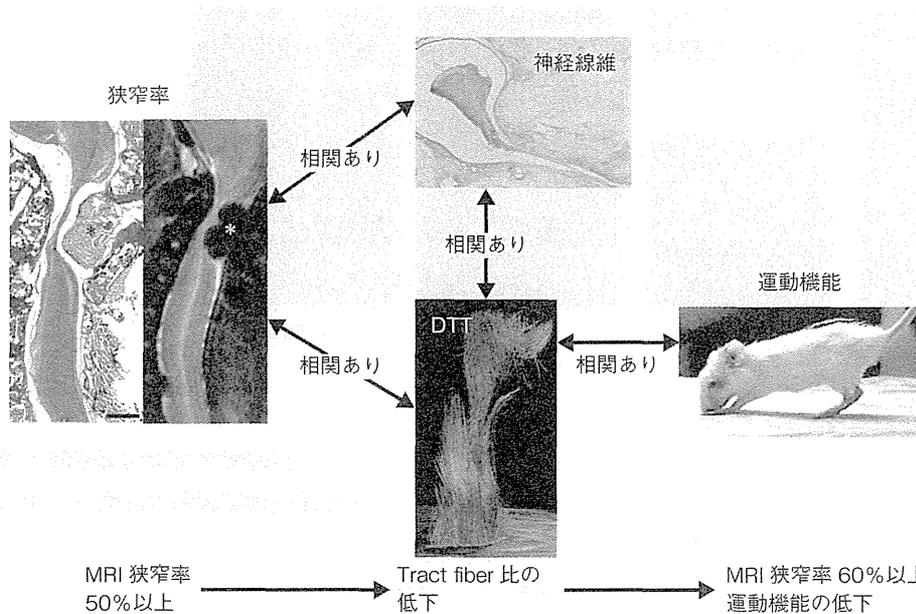


図 4 脊柱管狭窄率・DTT・運動機能の関連

中心部を迂回するように描出された(図2)²⁾。

これが何を意味するかを検証するために、頭側部と尾側部の両方のROIを通過するファイバーを「spared fiber」と定義して、脊髄損傷後のspared fiberの経時的変化を定量化した。すると、異方性の強さの指標であるFractional Anisotropy 閾値(FA 閾値)の設定によって、spared fiber 数が異なった。

DTTの落とし穴として、FA 閾値の設定により描出されるファイバーが全く変わるといふ問題がある。一般的に臨床では0.15~0.2が用いられているが、低いFA 閾値を設定すると、条件が緩いのでわずかな異方性を全部追跡してしまい、本来は存在しないファイバーまでみえてしまう。反対に、FA 閾値を厳しくすればするほど、みえるファイバーは減っていく。そこで至適FA 閾値を組織学的に検討したところ、FA 閾値を0.4に設定するのが最も妥当と考えられた。

さらに、DTT撮影像と運動機能の相関を考察した。われわれは、サルの運動評価法として、ケージのなかに赤外線センサーを張り巡らせて24時間体制で自発運動をモニタリングするというシステムを構築した。

損傷前の自発運動量を100%とすると、頸髄損傷後では5%程度まで低下し、ほとんど自分では動けない状態となる。しかし不全損傷のため、spared fiber 数の増加とともに、受傷後1~4週間に運動機能の改善が認められ、統計学的にも正の相関が認められた²⁾。

これらの検証から、DTTが脊髄や末梢神経損傷部位の損傷軸索や再生軸索を評価するうえで新たな画像診断ツールとなり得ることが示唆された。

4. 脊柱靭帯骨化モデル(twy マウス)で検証

慢性圧迫性脊髄障害の早期評価に有用

臨床では慢性の脊髄圧迫障害によく遭遇するが、頸髄症や後縦靭帯骨化症(ossification of the posterior longitudinal ligament; OPLL)では脊髄圧迫が緩除に進行するため、時に高度な脊髄圧迫にもかかわらず麻痺は軽度な症例が存在する。このような症例では、どこまで保存的治療を行い、どのタイミングで手術適応を考慮したらよいか判断に悩むことがある。一方、従来のMRIでは、脊髄内の投射路に関する情報はほとんど得られないという限界がある。

そこで、慢性圧迫モデルのなかでも自然発症モデルのtwy マウスを用いて、慢性圧迫性脊髄障害の評価手法としてのDTTの有用性を検討した。このモデルでは、頸部靭帯の石灰化による慢性の進行性の脊髄圧迫が起こる。

マウスの脊髄は爪楊枝ほどの大きさで、動物用の7.0 TのMRIでも評価が難しいため、低温ヘリウムガスをプローブに通して感度を飛躍的に上昇させるクライオプローブ(Cryo Probe)を用いてMRIを撮像したところ、脊髄の圧迫病変を非常にきれいに描出できた。

しかし、自然発症モデルのため、どの程度、どの方向から圧迫されているかは個体差が非常に大きい。そこで、MRI横断像で算出した脊柱管狭窄率と組織学所見との相関の程度を検証したところ、やはりMRIの狭窄率と染色でみた脊髄の面積(HE組織像)には強い相関が認められた。これらの結果から、動物を生かしたままMRIにより脊柱管の狭窄を捉えられる可能性が示された。

次に、同じマウスにおける6週齢、15週齢、20週齢時点のDTTを描出し、tract fiberの経時的変化を観察すると、週齢が進むにつれて圧迫が強まり、圧迫が強まるに従いtract fiberが減少していく様子が描出された(図3)³⁾。この所見を定量化するために、非圧迫部と圧迫部の比(C0-1レベルのtract fibers 数/C2-3レベルのtract fibers 数)でtract fiber比(TF ratio)を算出した。すると、週齢が進むにつれてやはりTF ratioが減少した。

個々のマウスによって狭窄の程度は異なるので、RT97、あるいはSMI31などの神経線維マーカーで染色し、TF ratioとの相関を検討したところ、RT-97、

SMI31 陽性面積と TF ratio に正の相関が認められた。

そこで、このマウスの MRI 狭窄率と TF ratio、運動機能の経時的变化(6 週齢, 15 週齢, 20 週齢)をみていくと、同じ週齢でもマウス間で大きな開きがあった。折れ線回帰分析でみると、TF ratio は最初の段階では大きな変化はないが、MRI 狭窄率が 50% を過ぎたあたりから急速に低下した。

さらに、運動機能を Rotarod や Digigait 法で解析すると、脊椎狭窄率が 60% を超えたものはほとんど歩けなくなった。

これらの所見から、脊柱管狭窄率と DTT、運動機能の関連を考察すると、狭窄率と神経線維、狭窄率と DTT の TF ratio にも相関があり、狭窄率が 50% 以上になると TF ratio が減り、60% 以上になると機能が低下すると考えられた(図 4)³⁾。

5. 頸髄症患者の術前後 DTT を検討

術前 DTT で予後予測が可能に

これらの知見の臨床における意味を検証すべく、圧迫性頸髄症(頸髄症 15 例, OPLL 5 例)を対象に、片開き式脊柱管拡大術を施行し、術前と術後 1 年に従来の MRI で T1, T2 強調画像を撮像した。さらに DTT を描出し、DTT の術前変化により術後の予後をどのくらい予測ができるかを検討した。

評価項目は、術前後の JOA スコア改善率、髄内の T2 高信号の有無、および最狭窄部の tract fiber 数を非圧迫部(C2)の tract fiber 数で割った TF ratio とした。

その結果、術前の JOA スコアを T2 強調画像で高信号を呈する群と呈さない群でみると、やはり T2 高信号を呈する群のほうが、重症度が高かった。術前髄内 T2 高信号は、浮腫や炎症、グリオーシス、空洞などの多様な病態を反映している可能性が示唆された。

ここで注意が必要なのは、DTT は絶対値ではないという点である。同じ患者を同じ機器で同じ日に撮像

しても、描かれるファイバー数は少しずれる。比をとっているのはそのためである。

そこで、欠点を克服するために、改善率と術前の TF ratio を統計学的に解析した。すると、両者には有意な相関が認められた。臨床の手応えとして、術前の TF ratio が 60% より下がると、術後の改善率が 40% を切ってくる。もちろん例外はあるものの、この付辺に改善率の予後を予測できる閾値があるのではないかと考えている⁴⁾。

これらの基礎実験および臨床研究から、DTT により脊椎内の投射路や髄鞘を可視化することが可能となり、将来の脊椎再生医療における新たな評価となりうる可能性が示された。また、DTT により慢性圧迫性脊椎障害の術前の予後予測が可能になると考えられた。今後、DTT により脊椎の再生や病態などが捉えられる時代がくるのではないかと期待している。

q-space imaging による ミエリンの可視化

1. 非侵襲的に脱髄と再髄鞘化を評価

脊椎再生あるいは運動機能の評価においては、軸索と同様、髄鞘の評価が非常に重要となる。そこで髄鞘の可視化という観点から注目したのが、次世代の拡散解析法といわれる q-space imaging(QSI)である。

DTT は生体構造物のなかでの水分子の拡散の異方向性に注目した撮像法であり、生体内を広い範囲で自由に拡散する水分子を対象とする。制限構造があれば水分子は非ガウス分布をし、その変位が制限される。QSI は、この変位に注目した解析法である。QSI では、まず拡散強調撮像法(Diffusion weighted imaging; DWI)の b 値の設定を可変させてデータを収集する。このデータに対してフーリエ変換を用いて解析することで、構造情報を反映する確率変位分布を得ることができる。それによって、5~10 μm のレベルの組織構

造の可視化が可能となる。

髄鞘は軸索の周りに約 20 層が巻いており、その間に水分子が存在するという、脊髓のなかで最も厳しい制限構造となっている。この点に注目し、可視化できないかと考えたのがわれわれのこの「ミエリンマップ」である。

これも“みえているものが何を意味しているのか”を検証するために、ミエリン塩基性蛋白(MBP)が欠失した髄鞘形成不全マウスである shiverer マウスの脊髓を用いて検討した。7.0 T の MRI で脊髓の QSI および拡散 MRI(DTT, DTI)をイメージングしたところ、T2 強調画像では wild type と比べて白質領域の構造が若干大きく描出された。一方、QSI 構造画像では、髄鞘の有無が高いコントラストで描出された。従来の MRI や FA Map では違いが検出できないが、ミエリンマップではきれいに描かれた。

それでは、軸索はどのようなみえるのか検証すると、DTT ではきれいに tract fiber が描出された。電子顕微鏡でも髄鞘はみえないが、軸索はみえた。したがって、QSI は髄鞘を選択的、特異的にみているのではないかと考えられた。

さらに、コモンマーモセットの第 5 頸椎高位に lysophatidylcholine を注入し、化学的脊髓損傷モデルを作成して検証した。経時の変化をみるために、損傷前と損傷後に QSI でイメージングしたところ、6 週間後には再髄鞘化が起きていることを捉えることができた。LFB 染色、HE 染色で組織学的評価を行い、QSI を比較検討したところ、描出された髄鞘は髄鞘染色を正確に反映しており、両者には非常に強い相関が認められた。

つまり、非侵襲的かつ経時的に脊髓の組織変化を捉えることが可能となり、QSI を応用した髄鞘の可視化法であるミエリンマップにより、脱髄と再髄鞘化を評価できることが証明された。

この知見は、ヒト脊髓損傷に対しても QSI が有力

な評価方法になりうる可能性を示唆するもので、将来的にはサル spinal cord 損傷に対する神経幹細胞移植の効果判定にも有用と考えられる。そこで、コモンマーモセット spinal cord 損傷モデルにヒトの iPS 由来神経幹細胞移植を行い、実際にミエリンの変化を捉えられるかどうかを検討した。その結果、ミエリンマップで陽性領域をみると、移植群では対照群に比べて髄鞘面積が増大していることがわかった。

この一連の研究から、脊髓損傷に対する iPS 細胞由来幹細胞移植の安全性と有効性が示されたことから、将来の臨床応用に一步近づくものと期待される。髄鞘の可視化には神経内科でも非常に高い関心を寄せており、臨床応用として、現在、多発性硬化症患者における再髄鞘化の評価に関する臨床研究を進めている。

マウス神経障害性モデルに対する fMRI の有用性

1. 神経障害性疼痛を客観的に評価できる可能性

脊髓再生医療において、有害事象として懸念されていたのが神経障害性疼痛のアロディニアである。なんとか評価できないかと注目したのが、fMRI である。マウスの神経障害性疼痛モデルを用いて fMRI を行い、その病態解明を試みた。

まず、前肢を刺激した場合と後肢を刺激した場合、fMRI でみわけられるかどうかを検証したところ、領域特異的な BOLD シグナルの変化を捉えることができた。

次に、アロディニアの病態に応じて、どの神経線維が損傷しているのかを可視化できないか考えた。そこで、まず fMRI で刺激特異的な BOLD 信号の変化を捉えられるかどうかを検証するために、ニューロメーターを用いて、それぞれ C、A δ 、A β 線維と対応する 5 Hz、250 Hz、2000 Hz の刺激を行ったときどの部位に BOLD シグナルの変化が起こるか観察した。

その結果、いずれの刺激でも一次体性感覚野に BOLD シグナルの変化が認められた。また、C および A δ 線維にかかわる 5 Hz の刺激で前帯状回にシグナルの変化がみられたが、A β 線維では変化が現れなかった。

これに対して、第 5 腰髄神経根を結紮、切断した神経障害性モデルのマウスでは、損傷前は 2000 Hz の刺激で、当然、一次体性感覚野に BOLD シグナルの変化がみられるが、前帯状回では変化がみられない。ところが損傷から 2 週間後には、2000 Hz の刺激であっても前帯状回で BOLD シグナルの変化がみられた。慢性疼痛モデルマウスを用いた解析でも、同様の結果が得られた。

われわれは神経障害性疼痛モデルのシグナルのなかで IL-6 に注目をした。モデル作製後、抗 IL-6 受容体抗体をただちに投与した群では、コントロール群と比べて痛みが少なく、1 週間後に投与した群でも投与後に痛みが軽減された。

これらの変化を fMRI で可視化できないかどうかを検証した。すると、投与前は前帯状回で強いシグナルが認められたが、投与後はこのシグナルが消失することがわかった。

このように fMRI は、非特異性の腰痛や脊髄障害性疼痛、アロディニアなどの神経障害性疼痛の客観的な評価として利用できる可能性が示唆されており、将来、治療効果の判定にも活用できる可能性が期待されている。

これらの知見を臨床に応用すべく、現在われわれは脊髄腫瘍の術後患者を対象に、「PATHWAY」という熱刺激を使った臨床研究を進めている。脊髄腫瘍の患者は、術後に at-level あるいは below-level に痛みを訴える患者がいる。手術により麻痺がなくなっても、術後の神経障害性疼痛は患者の QOL を損ねる。また、脊髄損傷の患者も 60~70% がこういった神経障害性疼痛を有しているとされることから、痛み

の病態解明が急務である。何が脊髄あるいは脳で生じているのか、どこで痛みを感じているのか、どこどの神経線維が損傷しているのかといった痛みのメカニズムがわかれば、痛みを客観的に評価し、その病態に即した治療体系を構築することができるだろう。

おわりに

総括すると、DTT によって脊髄内の投射路、あるいは QSI によって髄鞘を可視化することが可能となったことから、将来の脊髄再生医療における新たな評価法になり得ると期待される。臨床ではすでに DTT により慢性圧迫性脊髄障害の術前の予後予測が可能となることが示されている。そして、神経障害性疼痛の客観的な評価として、fMRI が有用である可能性が示唆されている。

DTT は、脳外科領域では非常に早くから導入されている。しかし、みえている 1 本 1 本のファイバーは、決して神経線維とは限らないことを常に念頭に置いておく必要がある。みえているものが何なのか、それがどのように患者の状態を反映しているのか、そして、それがどのように機能に結びついているのかということ为基础研究で検証したうえで、どのように予後予測あるいは再生医療の評価につなげていけるかを考え、臨床に応用していくことが重要である。

References

- 1) Fujiyoshi K, Yamada M, Nakamura M et al : *J Neurosci* **27** : 11991-11998, 2007
- 2) Konomi T, Fujiyoshi K, Hikishima K et al : *Neuroimage* **63** : 1841-1853, 2012
- 3) Takano M, Komaki Y, Hikishima K et al : *Spine(Phila Pa 1976)* **38** : E66-72, 2013
- 4) Nakamura M, Fujiyoshi K, Tsuji O et al : *J Neurosurg Spine* **17** : 147-152, 2012

新・痛みのマネジメント
—包括的な疼痛治療と鎮痛薬の選択基準を考える—

2. 運動器慢性疼痛の疫学

Nakamura Masaya
中村 雅也

Toyama Yoshiaki
戸山 芳昭

特集

新・痛みのマネジメント—包括的な疼痛
治療と鎮痛薬の選択基準を考える—



中村 雅也

2. 運動器慢性疼痛の疫学

Nakamura Masaya
中村 雅也

Toyama Yoshiaki
戸山 芳昭*

*慶應義塾大学医学部整形外科

はじめに

厚生労働省の国民生活基礎調査により、頻度の高い自覚症状として腰痛、肩こり、関節痛、頭痛といった痛みの症状が上位を占めていることが明らかになった¹⁾。しかし、わが国においては慢性疼痛の対策を立案するに当たり、その基礎的情報すら不足しているのが現状である。一方、欧米各国では全国レベルの疫学調査が既に実施され、使用した質問票の相違や慢性疼痛の基準の違いなどによりばらつきはあるものの、慢性疼痛の有症率は23~35%と報告されている^{2,4)}。また近年では、アジアでも香港、シンガポールで調査が実施され、有症率は9~11%と、欧米と比較してかなり低い結果であった^{5,6)}。日本では服部らが行った疫学調査の結果、慢性疼痛の有症率は13.4%であったが⁷⁾、この調査における慢性疼痛には頭痛、生理痛、顔面神経痛、帯状疱疹後神経痛なども含まれており、運動器の慢性疼痛に関する詳細な検討はされていない。

そこで運動器の慢性疼痛に焦点を当て、その対策立案に不可欠な情報を、臨床医学、公衆衛生、行政施策の観点から浮き彫りにするために、バイアスの除去に極力配慮したデザインにより、全国無作為抽出サンプルに対する疫学調査を実施した⁸⁾。対象は、住所台帳に基づく無作為抽出を基盤とし、性、年齢分布が国勢調査の結果に基づき日本全体の分布に近くなるように配慮し、11,507人から回答を得た。質問票の内容は、基礎情報、運動器の慢性疼痛の実態に関する設問、日常生活・QOLに関する設問、社会的損失に関する質問である。

運動器の慢性疼痛の実態と背景因子

運動器に関わる疼痛の経験の有無で、「ある」と回答したものは86%(9,891人)であった。これらの中で慢性疼痛を、①現在から1カ月以内に症状が存在し、②持続期間が6カ月以上で、③visual analog scale (VAS)が5以上と定義すると⁹⁾、有症率は15.4%(1,770人)であった。慢性疼痛有症者の背景因子として、性別は女性の有症率が高かった(男性13.6%、女性16.8%)。年代別の有症率は30~50歳代の、いわゆる就業年齢層で17~19%と、他の年齢層より有意に高いことが明らかになった。この結果は、大都市圏で郡部よりも有症率が高いこと、職種でも専門職、事務・技術、労務・技能で高く、無職、農林水産業で低かった結果と一致していた。

慢性疼痛の治療の実態からみた問題点

慢性疼痛有症者の42%が調査時に何らかの治療を受けており、その内訳は病院・診療所などの医療機関が19%、民間療法が20%、その両方が3%であり、医療機関と民間療法ではほぼ同程度に治療を受けていた。治療内容も、マッサージと鍼灸で約4割を占め、次いで投薬が22%、理学療法が16%、装具療法が5%であった(図1)⁹⁾。

治療期間は1年以上が全体の7割を占め、治療が長期化している実態が明らかになった。また、治療に対する満足度は低く(図2)⁹⁾、治療機関の変更も約半数の有症者にみられた。その理由として「前の治療に満